

# PRESENTASI KLINIK, KOMPLIKASI DAN MORTALITI MALARIA SEREBRAL DI RS BETHESDA, MINAHASA

P.N. Harianto<sup>\*</sup>, E. Alwi-Datau<sup>\*\*</sup>

## ABSTRACT

*A retrospective study of cerebral malaria was performed in the Department of Internal Medicine, Bethesda Hospital - Tomohon, North Sulawesi, from January 1983 until October 1989. Among 2261 cases of malaria admitted in this hospital, there were 72 cases of cerebral malaria. The proportion of cerebral malaria cases increased from 0.8 % in 1983 to 6.4% in 1989. The mortality increased in the last 2 years, in spite of the same protocol-therapy in Bethesda Hospital. The total mortality was 30.5 %. There were 37 men and 35 women with an age distribution of 13-79 years. Parasitemia of more than 2 % occurs in 18 % and less than 2 % in 82 %. Complications were anemia 34%; hypoglycemia 9 %; creatinine 2 mg % in 36 %; hyponatremia 92 % and hyperbilirubinemia in 50 %. Several factors influencing the mortality were :*

- a. Hypoglycemia less than 50 mg %*
- b. Decreased consciousness level to sopor and coma*
- c. Creatinine more than 2 mg %*
- d. Total bilirubine more than 2 mg %*
- e. More than one organ involvement for complications.*
- f. Delayed and insufficient treatment.*
- g. Probable resistance to treatment (quinine or chloroquine)*

*It is not certain which factors have a dominant role in mortality but in a condition with more than one factor the mortality was very high.*

## PENDAHULUAN

Penyakit malaria yang diharapkan dapat dibasmi melalui program penyemprotan pada tahun 50-an ternyata hanya dapat menghilangkan penyakit malaria pada beberapa daerah/benua saja. Pada akhir abad ke-20 ini terjadilah "*kebangkitan*" dari malaria baik di daerah tropik maupun sub tropik dan bahkan pada negara-negara berkembang.<sup>1</sup> Di Indonesia malaria masih merupakan penyakit rakyat yang tidak hanya mempunyai dampak pada keadaan

sosial-ekonomi, tetapi juga ternyata malaria serebral sebagai komplikasi dari penyakit malaria, masih merupakan kendala pelayanan kesehatan karena mortalitas yang tinggi.

Di Minahasa malaria merupakan penyakit endemik dan menempati urutan teratas atau kedua dari penyakit terbanyak dengan komplikasi malaria serebral berkisar 3,83% - 6,4%<sup>2,3</sup>. Malaria Serebral ialah penyakit dengan gejala-gejala klinik malaria disertai kelainan psikik-neurologik dengan

<sup>\*</sup> UPF Penyakit Dalam RS Bethesda Tomohon, Lab.I.Peny.Dalam, F.K. Unsrat, Manado.

<sup>\*\*</sup> Divisi Peny.Tropik dan Infeksi, Lab.I.Peny.Dalam F.K.Unsrat/UPF Peny. Dalam RSU Gunung Wenang, Manado

ditemukannya bentuk aseksual parasit malaria dan dikesampingkan penyakit lain yang dapat menyebabkan kelainan psikik-neurologik.<sup>4,5</sup>

Pada tulisan ini akan disajikan hasil penelitian retrospektif pada penderita dengan malaria serebral yang dirawat di UPF Penyakit Dalam RS Bethesda Tomohon dari Januari 1983 s/d Oktober 1989

## BAHAN DAN CARA

Diteliti melalui catatan medik data penderita yang didiagnosis sebagai malaria serebral mulai Januari 1983 s/d Oktober 1989. Data-data yang didapat antara lain tentang keluhan penderita, kelainan fisik, kelainan laboratorik dan hasil dari protokol pengobatan yang berlaku di UPF Penyakit Dalam RS Bethesda. Di laboratorium diperiksa darah untuk kadar hemoglobin, LED, jumlah leukosit, hitung jenis leukosit, darah tebal malaria 3x, ureum, kreatinin, natrium, kalium, gula darah tiap hari, test fungsi hati. Parasit dihitung pada pemeriksaan darah tebal, yaitu dihitung 40 - 50 lapang pandangan (3-4 menit), dilaporkan yang paling sedikit dan yang paling banyak, kemudian dihitung rata-rata. Hitung parasit dilakukan tiap-tiap hari oleh tenaga laborat yang terlatih.

Pengobatan, bila pemberian *per oral* tidak mungkin diberikan infus 5 % Dekstrose atau 0,9 % NaCl sebanyak 2000 ml/hari. Hari ke-2 atau ke-3 dipasang sonde lambung 6x250 ml/hari. Bila hasil darah malaria positif diberikan kinine-antipirin 500 mg dalam infus cairan tiap 6 jam dengan dosis maksimal 2000 mg/hari. Kalau penderita sadar infus dihentikan dan diberikan *per oral* sulfas kinine 2-3 x 600 mg/hari atau klorokuin basa 900 mg hari I, 300 mg hari II-IV.

## HASIL

Selama periode hampir 7 tahun didapati 72 (3,18 %) penderita malaria serebral diantara 2261 penderita malaria yang dirawat di UPF Penyakit Dalam RS Bethesda-Tomohon, Minahasa. Distribusi tiap tahun dan pembagian jenis kelamin seperti pada tabel 1. Di tinjau dari segi umur penderita jumlah yang terbanyak terserang malaria serebral adalah pada dekade ke 2,3 dan 4,5 yaitu pada umur-umur produktif 23,7 % ; 27,8 % ; dan 15,3 %. Perbandingan antara pria : wanita tampaknya sama banyak (37 : 35) (tabel 2). Keluhan-keluhan, gejala-gejala dan pemeriksaan fisik dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 1. Jumlah Penderita Malaria dan Malaria Serebral per Tahun.

Tahun	Malaria	Malaria Serebral (n=72)			
		Hidup	Mati	Pria	Wanita
1983	349	3	-	1	2
1984	196	4	-	3	1
1985	291	8	1	4	5
1986	277	4	1	3	2
1987	318	2	2	1	3
1988	348	10	6	9	7
1989	482	19	12	16	15
Total	2261	50	22	37	35

Tabel 2. Malaria Serebral berdasarkan umur dan kelamin (n = 72).

Umur	Jumlah	% ase	Pria	Wanita
13-20	17	23,6	8	9
21-30	20	27,8	10	10
31-40	11	15,3	6	5
41-50	9	12,5	6	3
51-60	10	13,9	5	5
61-70	2	2,8	1	1
> 70	3	4,1	1	2
Total	72		37	35

Tabel 3. Gejala-gejala, gangguan kesadaran dan pemeriksaan fisik.

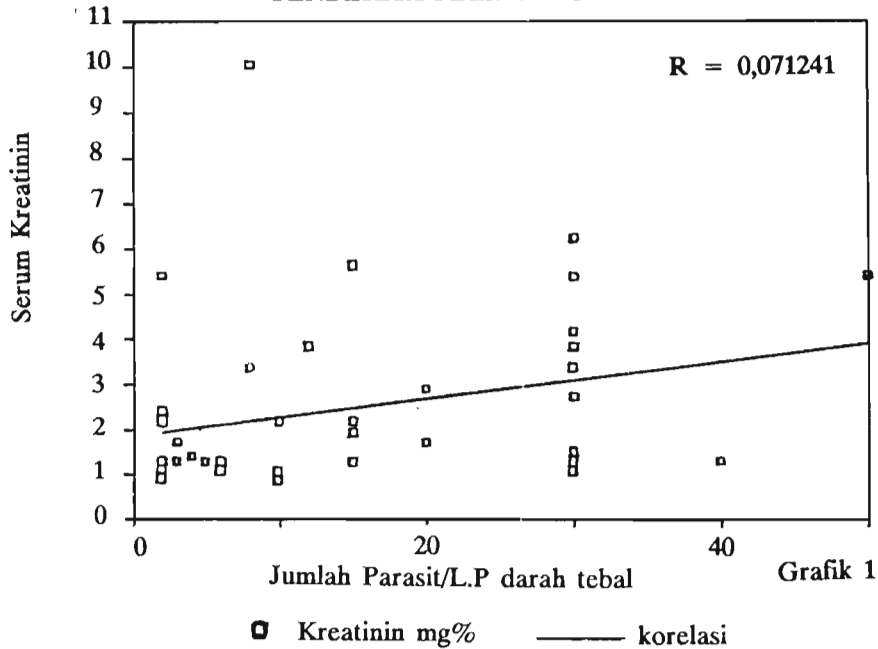
Gejala (n = 72)	Jumlah	% - asc
Kesadaran	72	100
– irasionil	2	2,7
– a p a t i	20	27,8
– somnolensia	12	16,7
– delirium	22	30,5
– soporus	10	13,9
– k o m a	6	8,3
Panas-dingin	71	98,6
Keluhan G.I.T.	42	58,3
Sakit Kepala	32	44,4
Dehidrasi	3	4,2
Icterus	11	15,3
Splenomegali	12	16,7
Hepatomegali	20	27,8
Oliguria < 500 ml	11	18,0

Pada penelitian ini semua penderita terdeteksi adanya *plasmodium falsiparum*. Hasil-hasil pemeriksaan laboratorium seperti hitung parasit, hemoglobin, gula darah, ureum, kreatinin, elektrolit, test fungsi hati seperti pada tabel 4. Hubungan korelasi antara kreatinin dengan jumlah parasit seperti pada grafik 1, dimana parasit makin banyak diikuti meningkatnya kreatinin. Pada tabel 5, tampak perbedaan mortalitas menurut umur, kadar Hb dan jumlah parasit. Hubungan mortalitas dengan gangguan kesadaran terlihat pada tabel 6 yaitu mortalitas tertinggi pada keadaan koma (83 %) dan sopor (70 %), terendah pada keadaan apati (15 %) dan delir (14 %). Pada tabel 7,8,9, dan 10 dapat dilihat hubungan mortalitas dengan kelainan fungsi hati, gula darah, fungsi ginjal dan gangguan elektrolit.

Tabel 4. Kelainan-kelainan Hasil Laboratorium penderita malaria Serebral.

Hasil Laboratorium	n	% - asc	
Plasm. falciparum	72	100%	
Hitung Parasit :			
> 20 / Lp	13	19%	* 2 kasus rujukan RS lain tanpa hitung parasit
10-20 / Lp	18	16%	
< 10 / Lp	39	57%	
Hemoglobin :			
> 10 gr %	46	66%	* 2 kasus tidak diperiksa Hb
8-10 gr %	16	23%	
6-8 gr %	5	7%	
< 6 gr %	3	4%	
Gula darah < = 50 mg %	5	9%	* diperiksa n=59
Gula darah 51-180 mg %	51	86%	
Gula darah > 180 mg %	3	5%	
Kreatinin > 2 mg %	22	36%	diperiksa n=62
Ureum > 50 gr %	31	51%	
BUN/Kreatinin < 10	5	8%	
10 - 15	20	33%	
> 15	36	59%	
Serum Natrium : n=60			
35 - 148 meq/L	4	8%	
21 - 134 meq/L	31	62%	
10 - 120 meq/L	15	30%	
Serum Kalium : n=60			
6,6 - 5,2 meq/L	28	56%	
> 5,2 meq/L	1	2%	
4,4 - 3,5 meq/L	21	42%	
Ke. Bilirubin > 2 mg %	21	50%	n=43 range 2,01 - 33,96 mg % range 20 - 186 u/L range 25 - 143 u/L range 210 - 396 u/L
S.G.O.T. > 20 u/L	27	64%	
S.G.P.T. > 25 u/L	15	38%	
Alk. P04 > 2000 u/L	8	19%	

### GRAFIK KORELASI PARASIT - KREATININ PENDERITA MALARIA SEREBRAL



Tabel 5. Hubungan umur, Hemoglobin, Parasitemia dan Mortalitas

Penderita	Umur			Hemoglobin			Parasit
	< 40 th	40-60 th	> 60 th	> 10 gr %	= < 10 gr %	> 20	< 20
M a t i	13 (35%)	6 (20%)	3 (60%)	12 (26%)	8 (33%)	6 (46%)	14 (25%)
Hidup	24 (65%)	24 (80%)	2 (40%)	34 (74%)	16 (67%)	7 (54%)	43 (75%)
Jumlah Penduduk	37	30	5	46	24	13	57
p < 0,001			p > 0,10			p > 0,10	

Tabel 6. Hubungan Gangguan Kesadaran dan Mortalitas

Penderita	Irrasionil		Apati		Delir		Somnolen		Sopor		Koma	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mati	1	50%	3	15%	3	14%	3	25%	7	70%	5	83%
Hidup	1	50%	17	85%	19	86%	9	75%	3	30%	1	17%
Jml. Pend.	2		20		22		12		10		6	
p < 0,001												

Tabel 7. Hubungan Serum Bilirubin, SGOT, SGPT, Akalifosfatase dengan Mortalitas

Penderita	Bilirubin		S.G.O.T		S.G.P.T		Alk.PO4	
	>2 mg %	<=2 mg %	>20 u/L	<=20 u/L	>25 u/L	<=25 u/L	>200 u/L	<=200 u/L
M a t i	11 (52%)	2 ( 9%)	9 (33%)	3 (20%)	5 (38%)	7 (27%)	4 (50%)	8 (23%)
Hidup	10 (48%)	19 (81%)	18 (67%)	12 (80%)	8 (62%)	19 (73%)	4 (50%)	26 (77%)
Jumlah Penduduk	21	21	27	15	13	26	8	34

p &lt; 0,01

Tabel 8. Hubungan Gula darah dan Mortalitas.

Penderita	Gula darah					
	< 50 mg %		51-180 mg %		> 180 mg %	
M a t i	5	100 %	12	23,5 %	2	67 %
Hidup	0	0 %	39	76,5 %	1	33 %
Jumlah Penduduk	5		51		3	

p &lt; 0,001

Tabel 9. Hubungan Ureum, Kreatin, Oliguria dengan Mortalitas

Penderita	Kreatinin				U r e u m				Oliguria	
	> 2 mg %		< 2 mg %		> 50 mg %		<= 50 mg %		< 500 ml	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mati	15	68%	5	13%	18	58%	2	7%	7	64%
Hidup	7	32%	34	87%	13	42%	28	93%	4	36%
Jml. Pend.	22		39		31		30		11	

p &lt; 0,001

p &lt; 0,001

Tabel 10. Hubungan Serum, Natrium, Kalium dan Mortalitas

Penderita	Kreatinin				Kalium					
	135 - 148		<135 meq/L		3,6 - 5,2		<3,5 meq/L		>5,2 meq/L	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mati	3	75%	17	40%	11	39%	10	48%	1	100%
Hidup	1	25%	29	60%	17	61%	11	52%	0	0%
Jml. Pend.	4		46		28		21		1	

## PEMBAHASAN

Insidens malaria serebral diperoleh diperkirakan adalah 2 % pada orang, ini berbeda yang dilaporkan oleh Armada dkk (1984), maupun Sarumpaet dkk (1984)<sup>5,6</sup> dimana persentase splenomegali lebih tinggi. Tetapi Alwi-Datau dkk (1981)<sup>9</sup> pada penelitian malaria biliosa di daerah ini mendapatkan angka hepatomegali lebih tinggi (65,7 %) dari pada splenomegali (37 %).

Anemia sering terjadi pada penderita malaria, bahkan pada infeksi malaria tropika yang akut, anemia dapat terjadi sangat cepat antara lain oleh karena terjadinya pengrusakan eritrosit. Destruksi eritrosit bukan satu-satunya mekanisme terjadinya anemia. Mekanisme lain ialah *dyserythropoietic* dan juga memendeknya umur eritrosit<sup>10</sup>. Juga pada keadaan hemolisis akut sulit ditemui parasit malaria<sup>11</sup>.

Perbedaan mortalitas pada golongan anemia  $Hb \leq 10$  gr % dan  $Hb > 10$  gr % juga tidak berbeda secara bermakna  $p > 0,10$ .

Pada penelitian ini menggunakan hitung parasit pada darah tebal yang apabila dikorelasikan dengan hitung eritrosit yaitu parasit  $> 20/l.p$  sama dengan  $> 2$  %, walaupun mortalitasnya tinggi tidak berbeda bermakna dengan parasitemia rendah  $< 20/l.p$  ( $= < 2\%$ ) yaitu  $p > 0,10$ .

Penurunan kesadaran yang berat seperti keadaan koma dan stupor mempunyai mortalitas yang tinggi 83 % dan 70 % pada penelitian ini dan 100 % di Irian<sup>6</sup> dan ini secara statistik berbeda bermakna ( $p > 0,001$ ) dibandingkan keadaan somnolen, apati maupun delirium (tabel 6).

Timbulnya manifestasi serebral tidak tergantung jumlah parasit, sehingga patogenesis timbulnya malaria serebral tidak selalu oleh

karena sumbatan kapiler di otak dan menimbulkan edema<sup>4</sup>. Beberapa teori patogenesis terjadinya manifestasi serebral antara lain :

- Hipotesis Permeabilitas
- Hipotesis Immunologis
- Hipotesis Koagulasi Intra-Vaskuler
- Hipotesis Endotoksin

Hipoglikemia sering dilaporkan sebagai komplikasi malaria serebral<sup>4,6,13</sup>, 5 penderita pada penelitian ini semuanya meninggal (100%), walaupun adanya hipoglikemia telah dideteksi secara cepat dan dikoreksi dengan adekuat, tampaknya ada faktor lain yang berperan hipoglikemia. Mortalitas penderita hipoglikemia dibandingkan dengan normoglikemia secara statistik berbeda yang tidak kebal (*non-immune*)<sup>4</sup>. Di Indonesia malaria serebral pernah dilaporkan di Jepara, Irian Jaya dan di Minahasa<sup>2,5,6</sup>. Insidens di daerah-daerah tersebut belum dilaporkan kecuali di Minahasa yang berkisar 3,8 % - 6,4%<sup>2</sup> dan di Jepara malaria serebral merupakan 27,5 % dari penderita malaria berat<sup>7</sup>.

Dilaporkan pada makalah ini 72 kasus malaria serebral selama kurun waktu 7 tahun. Ini berarti 3,18% di antara 2261 kasus malaria dewasa yang dirawat di RS Bethesda Tomohon, Minahasa. Mengikuti perkembangan dari tahun ke tahun tampaknya malaria serebral meningkat insidensnya pada 2 tahun terakhir (1988-1989) bervariasi dari 0,8 % pada tahun 1983 - 6,4% pada tahun 1989; juga mortalitas melonjak pada 2 tahun terakhir. Meningkatnya insidens ini berkaitan dengan meningkatnya kasus malaria biasa di daerah ini. Meningkatnya komplikasi malaria serebral ini apakah merupakan faktor manusia/tubuh (*host*), parasit (*keganasan/resistensi*), atau pengaruh pengobatan yang tidak adekuat perlu diteliti lebih lanjut.

Mortalitas yang didapatkan pada penelitian ini adalah 30,5 % (22 diantara 72 kasus meninggal); mortalitas ini juga meningkat pada tahun 1988 dan tahun 1989, walupun penanganan serta pengobatan yang dilakukan sepanjang penelitian ini menggunakan protokol yang sama. Dibandingkan peneliti-peneliti yang lain di Indonesia, di Jepara 30,3 %<sup>5</sup> di Irian Jaya 21,4 %<sup>6</sup> dan pada kepustakaan lain berkisar 20-50 %<sup>4,8</sup>.

Distribusi umur pada penderita malaria serebral di Minahasa sama banyak antara pria: wanita (37 : 35) (tabel 1); berbeda yang dilaporkan di Jepara dan Irian Jaya<sup>5,6</sup>. Perbedaan ini mungkin disebabkan wanita Minahasa biasanya bekerja di kebun-kebun yang umumnya merupakan tempat bersarangnya nyamuk penyebar malaria. Golongan umur terbanyak yang terserang malaria serebral adalah dekade 2,3 dan 4 (tabel 2); sama seperti yang dilaporkan ditempat lain<sup>5,6</sup>.

Pada tabel 3, gangguan kesadaran menempati urutan teratas (100 %) berupa tingkah laku irasional, apati, somnolensia, delirium, soporus dan koma. Keluhan panas-dingin sebagai gejala klasik malaria menempati urutan kedua, diikuti keluhan gastro-intestinal dapat berupa perasaan mual, muntah, mencret, kembung dan kadang nyeri perut terdapat pada 58,3 %, sakit kepala 44,4%; ikterus 15,3 % dan dehidrasi 4,2 %.

Pada pemeriksaan fisik, splenomegali ditemukan pada hanya 16,7 % sedangkan hepatomegali pada 27,8 %; bermakna ( $p < 0,001$ ). Hipoglikemia dapat disebabkan karena terjadinya hiperinsulinemia oleh stimulasi pemberian kinine; glukose di perlukan oleh parasit malaria; dan adanya endotoksin<sup>13</sup>. Hipoglikemia karena kerusakan fungsi hepatoselluler belum dapat disingkirkan.

Hiperglikemia dijumpai pada 3 kasus dan mortalitasnya 69,5%; penderita-penderita ini tidak mempunyai riwayat DM sebelumnya, umur penderita ialah 51,24 dan 22 tahun; parasitemia 6-20/ l.p; kreatinin 1,28 - 2,18 mg %; natrium 122-132 meq/L dan bilirubine total 0-3,05 mg %. Penderita yang hidup tapi hiperglikemia ialah umur 25 tahun, parasit rendah, kreatinin normal dan bilirubin normal.

Kelainan fungsi ginjal sering dilaporkan pada penderita malaria, misalnya terjadinya kelainan prerenal karena dehidrasi, kelainan tubulus, ataupun kerusakan parenkim ginjal. Mortalitas penderita malaria serebral dengan serum kreatinin  $> 2$  mg % adalah 68 % ini berbeda bermakna ( $p > 0,001$ ) dibandingkan dengan kreatinin normal ( $< 2$  mg %). Penderita dengan ureum yang meningkat 50 mg% mortalitasnya  $> 58$  %, ini lebih tinggi dibandingkan dengan penderita dengan ureum  $\leq 50$  mg % (7 %). Hubungan antara peningkatan jumlah parasit dengan peningkatan kreatinin terlihat pada grafik 2.

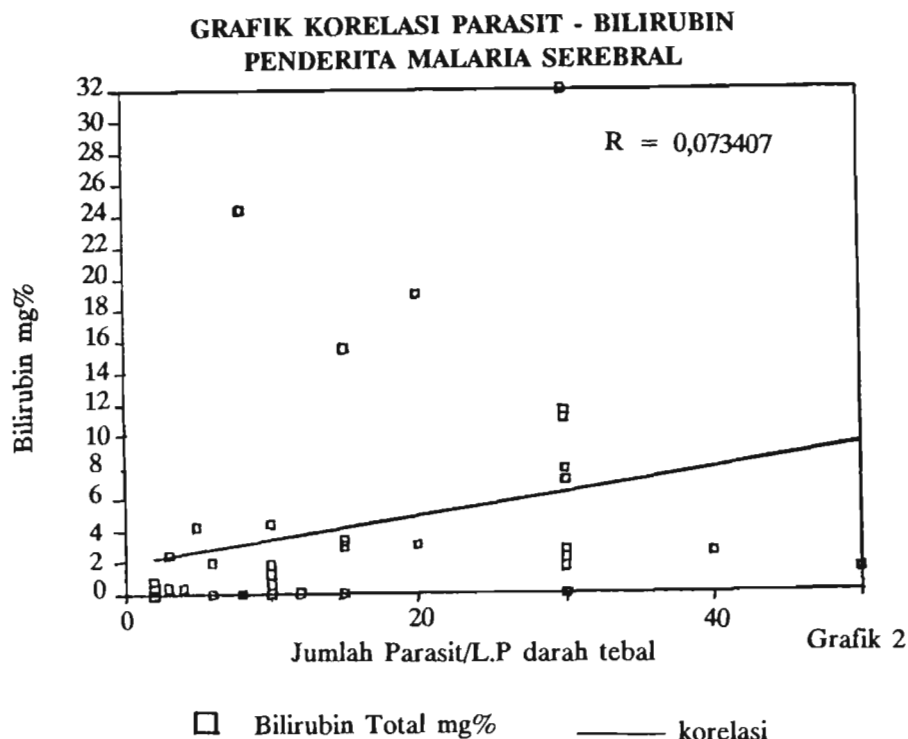
Kelainan fungsi ginjal pada malaria tropika 50 % disebabkan prerenal karena dehidrasi dan hanya 5-10 % karena nekrosis tubulus ginjal dan ini sering pada malaria dengan parasitemia berat.<sup>11</sup>

Serum natrium  $< 120$  mg % mortalitasnya lebih tinggi (46,7 %) dibandingkan serum natrium 121 - 134 meq/L (32,3 %) tetapi secara statistik tidak bermakna ( $p > 0,10$ ). Terjadinya hiponatremia pada malaria serebral apakah karena hilangnya garam natrium melalui muntah/keringat, atau peningkatan absorpsi natrium pada sel eritrosit dan otot<sup>11</sup> atau keadaan lain seperti sindroma abnormalitas hormon anti diuretik (SAHAD) perlu diteliti lebih lanjut. Hiponatremia bukan disebabkan kelainan fungsi pituitari- adrenal karena pada penelitian baik 17-hidroksikortikosteroid maupun aldosterone normal<sup>11</sup>.

Ikterus pada penderita malaria serebral ataupun malaria berat banyak dilaporkan<sup>5,11</sup>, akan tetapi gambaran abnormalitas kelainan fungsi hati serta pengaruhnya terhadap mortalitas malaria serebral jarang dilaporkan. Gambaran kelainan biokimiawi pada malaria biliosa pernah dilaporkan oleh Alwi-Datau dkk

(1981)<sup>9</sup>. Pada penelitian ini bilirubin total >2 mg % mempunyai mortalitas 52 % dibanding dengan bilirubin <2 mg % mortalitas 9 %, ini berbeda bermakna ( $p < 0,01$ ).

Terdapat hubungan korelasi yang positif antara peningkatan bilirubin dan jumlah parasit (Grafik 2).



Enzim SGOT meningkat lebih sering dibandingkan SGPT, ini sesuai dengan penelitian Alwi-Datau dkk (1981)<sup>9</sup>, pada penelitian tersebut kematian hanya terjadi pada penderita malaria biliosa dengan komplikasi malaria serebral.

Dapat disimpulkan bahwa faktor-faktor utama yang menyebabkan kematian pada malaria serebral ialah :

1. hipoglikemia  $\leq 50$  mg %
2. kesadaran soporus atau koma
3. serum kreatinin  $>2$  mg % dan serum ureum  $>50$  mg %
4. bilirubin total  $>2$  mg %

Tidak jelas faktor mana yang paling penting tetapi bila dijumpai makin banyak faktor di atas angka mortalitas bertambah tinggi.



## DAFTAR RUJUKAN

1. Wyler D.J. (1983): Malaria - Resurgence, Resistance, and Research. (First of Two parts) N.Engl.J.Med. 308:875-879.
2. Pangalila P.E.A (1987): Malaria di Minahasa (sebuah observasi) Naskah Lengkap Kopapdi-VII, Ujung Pandang, suplemen : 228-260.
3. Alwi-Datau E, Karema-Kaparang A.M.C, Pangalila P.E.A, et al. (1975) : Perbandingan Pengobatan Malaria dengan Sulfadoxin - Pyrimethamin dan Chloroquin dan beberapa aspek klinik Malaria di Rumah Sakit Umum Manado. Naskah Lengkap Kopapdi III, Bandung, 982-990
4. Bruce-Chwatt L.J. (1985) : Essential Malariology. 2<sup>nd</sup> edition ELBS-Wilian Heinemann Medical Books, London : 51-72.
5. Ardana K, Soeharyo, Karnadi E. (1984) : Malaria Serebral. Naskah Lengkap Kopapdi VI-Jakarta : 2174-2187.
6. Binsar Sarumpaet, Hoffman S.L, Punyabi N.H, et al. (1984) : Malaria Serebral pada penderita dewasa di RSUP Jayapura. Naskah Lengkap Kopapdi IV, Jakarta : 2188-2197.
7. Ardana. K, Soeharyo. H, Elya. K, et al. (1987) : Pola Klinik Penderita Berat di RS R.A. Kartini Jepara (Jateng). Naskah Kopapdi VII, Ujung Pandang, Vol. 13 : 156-162.
8. Manson-Bahr P.E.C. & Apter F.I.C (1982) : Manson's Tropical Diseases 18<sup>th</sup> edition, ELBS & A. Baillie're Tindall, London., :38-71.
9. Alwi-Datau E, Awaloei H.J, Pangalila P.E.A, Sumual A.R. (1981) : Malaria Biliosa Di Rumah Sakit Umum Gunung Wenang Manado. Naskah Lengkap Kopapdi V, di Semarang (**tak sempat dipublikasikan**).
10. Weatherall D.J, Abdalla S and Pippard M.J. (1983) : The Anaemia of Plasmodium falciparum malaria. In Malaria and the red cell, Ciba Foundation Symposium, 84 : 74-97.
11. Mashaal H (1986) : Clinical Malariology. Seamic Publication, Japan, : 15-79 dan 359-374.
12. Philip R.E. and Giles H.M. (1988) : Malaria. Medicine International, 3 : 2220-2225.
13. Giles H.M, Harinasuta T, Bunnag D. (1984) : Malaria. (a). Clinical Aspects Recent Advanced in Tropical Medicine, 1-21.